

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Mai 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/047276 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 309/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012659

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2004 (09.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 52 659.5 11. November 2003 (11.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RATIOPHARM GMBH [DE/DE]; Graf-Arco-Str.
3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TARAROV, Vitali
[RU/RU]; Chertanovskaya Str. 51-3-275, Moskau (RU).
KÖNIG, Gerd [DE/DE]; Am Fuchsgraben 11 F, 08056
Zwickau (DE). BÖRNER, Armin [DE/DE]; Im Winkel
40, 18059 Rostock (DE).

(74) Anwälte: BEST, Michael usw.; Lederer & Keller, Prinzre-
gentenstr. 16, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

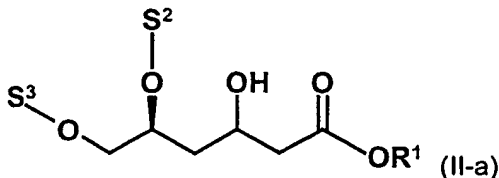
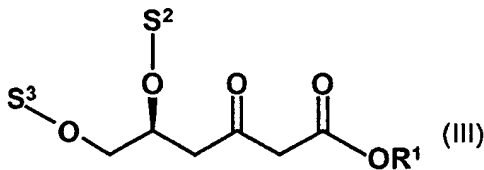
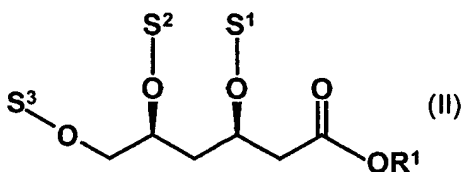
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF STATINS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON STATINEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of a statin. Said method comprises the following steps: a) a compound of formula (II) is produced, wherein S¹ represents a hydrogen atom or a hydroxyl protective group, S² and S³ independently represent a hydroxyl protective group and R¹ represents a hydrogen atom or a carboxyl protective group. Said compound of formula (II) is produced by stereoselective hydrogenation of a compound of formula (III) in order to form a compound of formula (II-a) and, optionally, by introducing a hydroxyl protective group. b) by lactonising the compound of formula II in order to form a compound of formula (I-a).

(57) Zusammenfassung: Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung eines Statins zur Verfügung gestellt, umfassend die folgenden Schritte: a) Herstellung einer Verbindung der Formel (II), in der S¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, S² und S³ unabhängig voneinander Hydroxylschutzgruppen bedeuten und R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe darstellt. durch stereoselektive Hydrierung einer Verbindung der Formel (III) zu einer Verbindung der Formel (II-a) und gegebenenfalls Einführung einer Hydroxylschutzgruppe und b) Lactonisierung der Verbindung der Formel (II) zu einer Verbindung der Formel (I-a).

WO 2005/047276 A2

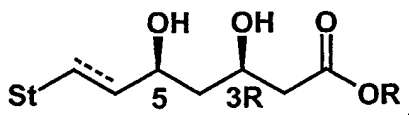


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Herstellung von Statinen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Statinen, die als HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren bekannt sind. Einige der Zwischenverbindungen zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren sind neue Verbindungen, und die Erfindung betrifft auch diese neuen Zwischenverbindungen.

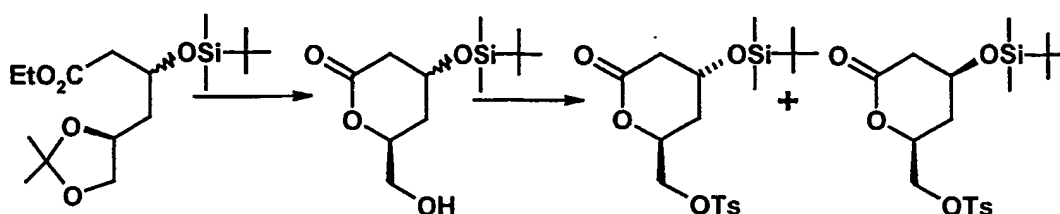
Statine sind eine bekannte Klasse von Wirkstoffen, die das Enzym Hydroxymethylglutaryl(HMG)-CoA-Reduktase hemmen. Die Wirkstoffe sind weit verbreitet, insbesondere als Cholesterinsenker im Blut. Bekannte Statine sind beispielsweise Cerivastatin, Fluvastatin, Itavastatin, BMY22089, Rosuvastatin, Glenvastatin und Atorvastatin. Synthesewege für die Statine sind bekannt und in einer Vielzahl von Druckschriften beschrieben. Statine sind im Prinzip aufgebaut aus einem aromatischen, heterocyclischen oder einem aromatisch-heterocyclischen, substituierten oder unsubstituierten, mono-, di- oder polycyclischen Ringsystem, an dem die sogenannte Statinseitenkette entweder in der offenkettigen Form oder in der Lactonform hängt



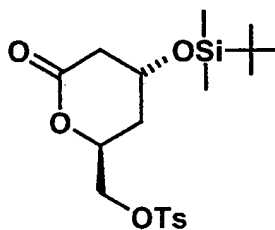
wobei St das vorstehend beschriebene Ringsystem, also den Rest des Statins, darstellt. Unter den Begriff "Statin", wie er im Rahmen dieser Beschreibung verwendet wird, werden auch die pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Solvate, Ester und Ether der im Stand der Technik beschriebenen Statine verstanden.

Von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit der Statine ist die räumliche Anordnung der Hydroxylgruppen in der Statinseitenkette wie sie in der vorstehenden Formel angegeben ist. Ökonomisch ist es sinnvoll, bei der Synthese der Statine die Stereochemie bereits in einem sehr frühen Schritt festzulegen und die weiteren Schritte unter Erhalt der Stereochemie, also stereoselektiv, durchzuführen, um möglichst hohe Ausbeuten an dem Endprodukt zu erhalten (Produkte mit einer anderen Stereochemie müssen abgetrennt werden).

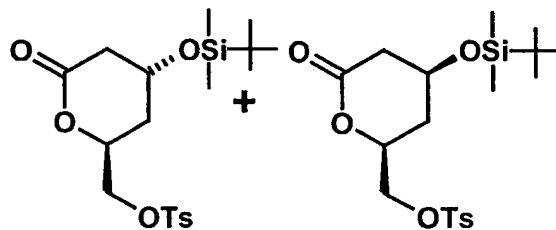
Verfahren zur Herstellung von Statinen sind seit langem bekannt und Gegenstand der chemischen Forschung. In einer frühen Veröffentlichung von 1984 (J. Org. Chem. Vol. 49, No. 21, 1984, 3994-4003) wird unter anderem folgende Umsetzung beschrieben



in der Ts eine Tosylschutzgruppe darstellt. Die Verbindung



wird als mögliches Zwischenprodukt für die Herstellung des Lactonrestes des Compactins, eines der ersten Statine, angesehen, allerdings geht die Veröffentlichung davon aus, daß zur Isolierung dieser Verbindung eine Spaltung des Racemats



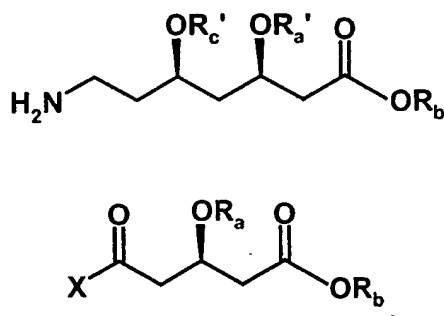
erforderlich ist, was das Gesamtverfahren ineffektiv mache.

Der Stand der Technik ging dann auch zur Herstellung der modernen Statine andere Wege, die nicht über diese silylierte Zwischenverbindung liefen. Auch die Verwendung eines

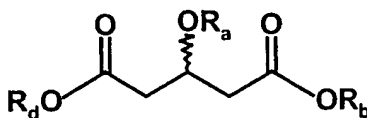
Alkohols, dessen Hydroxylgruppen in 5- und 6-Stellung durch eine verbrückende Schutzgruppe geschützt sind, wie die Ausgangsverbindung der vorstehenden Synthese, wurde nur noch vereinzelt mit mäßigem Erfolg bei der Statinsynthese verwendet, so z.B. in der EP-A 374 922, die die Herstellung der Verbindung 5,6-O-Isopropyliden-3,5,6-trihydroxyhexansäureethylester offenbart. Das Endprodukt dieser Synthese enthielt das gewünschte (3R,5S)-Isomer allerdings nur in einem Verhältnis von 78:22, was für kommerzielle Zwecke nicht befriedigend ist. Eine Umsetzung dieser Verbindung zu einem Lacton erfolgte nicht.

Neure Verfahren zur Verbesserung der Statinsynthese, wie sie beispielsweise in der EP-A 583 171 beschrieben sind, laufen demgegenüber über Zwischenverbindungen, bei denen die Hydroxylschutzgruppen in 3- und 5-Stellung des Trihydroxyhexanats durch eine verbrückende Schutzgruppe geschützt sind oder über Zwischenverbindungen, bei denen auf verbrückende Schutzgruppen vollständig verzichtet wird und die nicht über eine Lactonisierungsreaktion verlaufen.

Typische Beispiele für die Richtung, in die sich der Stand der Technik bei der Statinsynthese bewegt, sind beispielsweise in der WO 03/004450 und der WO 03/004456 beschrieben. Diese Druckschriften offenbaren sogenannte "Schlüsselzwischenprodukte"

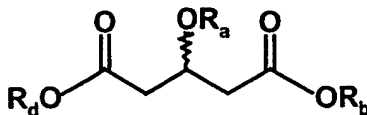


die nach weiteren Umsetzungen mit dem Rest des Statins gekoppelt werden können. Diese "Schlüsselzwischenprodukte" werden durch Verseifung eines racemischen Gemisches der Verbindung



durch einen enantioselektiven Katalysator hergestellt.

Dieses Verfahren bietet den Vorteil, daß die Stereochemie der Statinseitenkette bereits in einem frühen Stadium festgelegt wird, allerdings ist die Verfahrensführung recht komplex, die stereoselektive Hydrolyse der Verbindung



ist mit einem Ausbeuteverlust verbunden, und es besteht das Risiko, daß bei der weiteren Verfahrensführung die Stereochemie der Seitenkette verlorengeht.

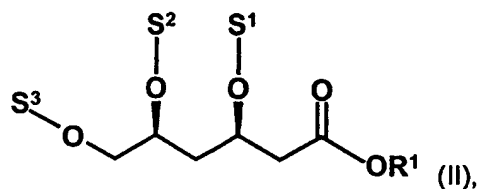
Verfahren zur Herstellung von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren oder zur Herstellung der Statinseitenkette sind ebenfalls in Prasad, K. et al., Tetrahedron: Asymmetry Vol. 1, Nr. 5, Seiten 307-310, 1990; Prasad, K. et al., Tetrahedron Letters, Vol. 25, Nr. 32, Seiten 3391-3394, 1984; Bennett, F. et al., J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1, Seiten 133-140, 1991; DE 35 30 798 und EP-A 1 288 213 beschrieben.

Es besteht ein erheblicher Bedarf nach weiteren Verfahren zur Herstellung von Statinen, die wirtschaftlich sind und mit deren Hilfe die Statine einfach, in hoher Ausbeute und unter Verwendung weniger Verfahrensstufen hergestellt werden können.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß eine Statinsynthese, die sich an den frühen Versuchen orientiert, wie sie beispielsweise in der Druckschrift J. Org. Chem., Vol. 49, Nr. 21, 1984, 3994-4003 beschrieben sind, dort aber als wenig aussichtsreich angesehen wurden, die Statine mit der gewünschten Statinseitenkette in guter Ausbeute und hoher optischer Reinheit liefert. Einige der Zwischenprodukte sind literaturbekannt, andere der Zwischenprodukte sind neue Verbindungen. Erfindungsgemäß wurde auch ein Verfahren gefunden, mit dem diese Zwischenprodukte einfach und in hoher Ausbeute hergestellt werden können.

Die Erfindung betrifft damit ein Verfahren zur Herstellung eines Statins, umfassend die folgenden Schritte:

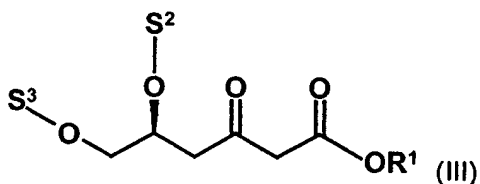
a) Herstellung einer Verbindung der Formel II



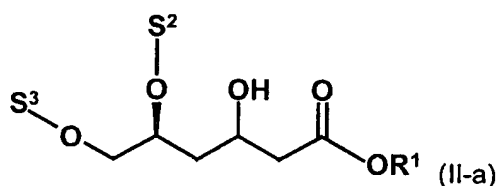
in der

S¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet,
 S² und S³ unabhängig voneinander Hydroxylschutzgruppen bedeuten oder S² und S³ zusammen eine verbrückende Hydroxylschutzgruppe bedeuten und
 R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe darstellt.

durch stereoselektive Hydrierung einer Verbindung der Formel III

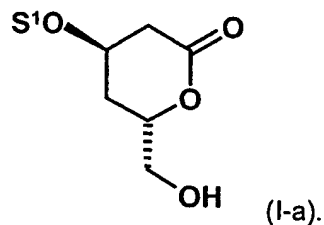


zu einer Verbindung der Formel II-a

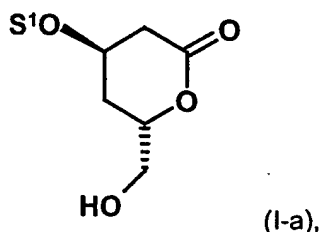


und gegebenenfalls Einführung einer Hydroxylschutzgruppe und

b) Lactonisierung der Verbindung der Formel II zu einer Verbindung der Formel I-a



Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung eines Zwischenprodukts der Formel (I-a)



wie es vorstehend definiert ist.

Der Rest S^1 stellt ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe dar. Hydroxylschutzgruppen sind im Stand der Technik bekannt, und es kann beispielsweise auf die allgemeine Literaturstelle *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, 2te Auflage, John Wiley & Sons verwiesen werden. Geeignete Hydroxylschutzgruppen sind auch beispielsweise in der WO 03/004450 genannt, auf die insoweit Bezug genommen wird. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Hydroxylschutzgruppen mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 3 Heteroatomen. Besonders bevorzugt enthält die Hydroxylschutzgruppe ein Siliziumatom, 5 bis 10 Kohlenstoffatome und keine weiteren Heteroatome. Insbesondere bevorzugt ist die Hydroxylschutzgruppe S^1 eine Trimethylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Triethylsilyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, Di-tert-Butylmethylsilyl-, tert-Butyldiphenylsilyl-, Triphenylsilyl-, Diphenylmethylsilyl- oder Tris(trimethylsilyl)schutzgruppe. Am meisten bevorzugt ist die Hydroxylschutzgruppe S^1 eine tert-Butyldimethylsilylgruppe. Bevorzugt sind auch Schutzgruppen der allgemeinen Formel $R-O-C(O)-$ und $R-C(O)-$, wobei R eine Alkylgruppe, insbesondere eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, wie eine tert-Butylgruppe, oder eine Arylgruppe, insbesondere eine C_5-C_{10} -Arylgruppe wie eine Phenylgruppe, oder eine Alkyl-Arylgruppe, insbesondere eine C_1-C_6 -Alkyl- C_5-C_{10} -Arylgruppe, darstellt.

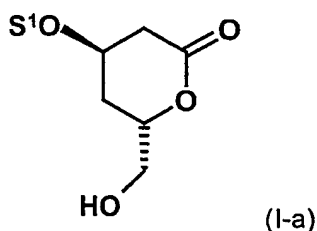
Bei den Resten S^2 und S^3 kann es sich um übliche Hydroxylschutzgruppen handeln, und es können die gleichen Hydroxylschutzgruppen verwendet werden, die vorstehend im Zusammenhang mit der Hydroxylschutzgruppe S^1 genannt wurden. Es kann wiederum auf das Standardwerk *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, 2te Auflage, John Wiley & Sons verwiesen werden. Bevorzugt bilden S^2 und S^3 aber zusammen eine verbrückende Hydroxylschutzgruppe wie sie prinzipiell bekannt ist. Beispiele von geeigneten verbrückenden Hydroxylschutzgruppen sind in der WO 03/004450

offenbart, auf die insoweit Bezug genommen wird. Besonders bevorzugt bilden die Schutzgruppen S^2 und S^3 zusammen eine Isopropylidenschutzgruppe.

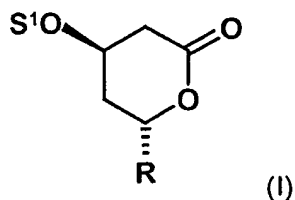
Der Rest R^1 bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe. Carboxylschutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, 2te Auflage, John Wiley & Sons beschrieben. R^1 kann beispielsweise ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkyl- oder C_{5-10} -Arylrest bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, C_1 - C_{10} -Alkylresten, C_5 - C_{10} -Alkoxyresten, Heterocyclen, die aus 0 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, und 1 bis 10 Heteroatomen, bevorzugt 1 bis 5 Heteroatomen, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoffatomen, aufgebaut sind, und funktionellen Gruppen. Bevorzugt bedeutet R^1 einen C_{1-8} -Alkyl- oder C_{5-10} -Arylrest, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Tetrazolyl-, C_{1-8} -Alkyl-, C_{1-8} -Alkoxy-, Nitro- und Cyano-Gruppen.

Der Rest R^1 ist besonders bevorzugt ein C_{1-8} -Alkylrest, insbesondere ein C_{1-3} -Alkylrest, wobei ein Ethylrest am meisten bevorzugt ist, insbesondere wenn der Rest S^1 eine tert-Butyldimethylsilylgruppe darstellt.

Die Verbindung der Formel I-a

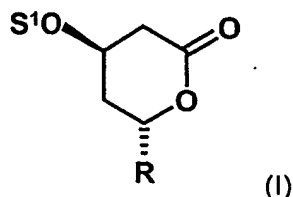


kann auf einfache Art und Weise in Verbindungen der Formel I

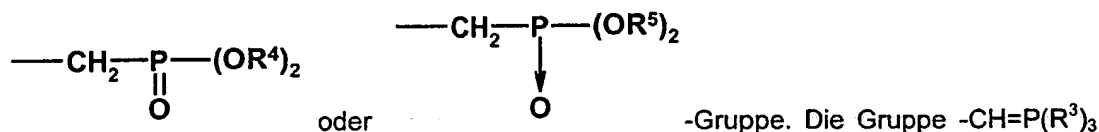


umgesetzt werden, die wichtige Zwischenverbindungen bei der Herstellung von Statinen sind.

In den Verbindungen der Formel I

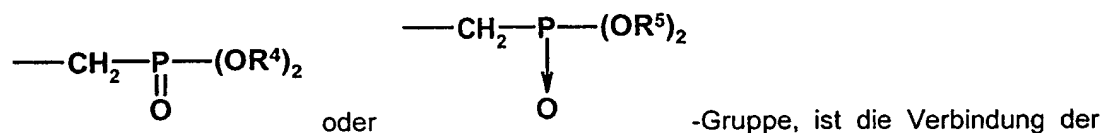


ist der Rest S^1 wie vorstehend definiert. Der Rest R ist ein Rest, über den die Verbindung der Formel I an den Rest des Statins gekoppelt werden kann, insbesondere eine $-CH_2R^2$, $-CHO$, $-CH=P(R^3)_3$,



liegt im Gleichgewicht mit der Gruppe $-\text{CH}^+\text{P(R}^3\text{)}_3$ vor. Hiervon werden daher auch Gruppen $-\text{CH}_2\text{P}^+(\text{R}^3)_3\text{M}^-$ umfaßt, wobei M^- ein übliches Gegenion darstellt, z.B. Hal^- ($\text{Hal} = \text{Cl, Br oder I}$) oder O-Tos .

Ist der Rest R eine $-CH=P(R^3)_3$,



Formel I ein Wittig-Reagenz oder ein Horner-Wittig-Reagenz, das später mit dem entsprechend funktionalisierten Ringsystem St des Statins eine Wittig-Reaktion bzw. eine Horner-Wittig-Reaktion eingehen kann. Das Ringsystem St, mit dem die Verbindung der Formel I zu dem Statin umgesetzt wird, sollte in diesem Fall an der Kopplungsstelle bevorzugt eine Aldehydgruppe tragen.

Die Reste R^3 , R^4 und R^5 sind bevorzugt die üblichen Gruppen, die einen Wittig-Rest oder einen Horner-Wittig-Rest vervollständigen, so daß die Verbindungen eine Wittig-Reaktion bzw. eine Horner-Wittig-Reaktion eingehen können. Der Rest R^3 bedeutet damit üblicherweise einen C_5 - bis C_{10} -Arylrest, der gegebenenfalls mit ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkylresten und/oder Halogenatomen substituiert ist, einen C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen

C₅-C₁₀-Cycloalkylrest, insbesondere einen Phenylrest, einen n-C₁-C₄-Alkylrest oder einen Cyclohexylrest. Der Phenylrest ist bevorzugt unsubstituiert. Bevorzugt ist der Phenylrest auch mit ein oder zwei n-C₁-C₄-Alkylresten oder Chloratomen substituiert. Der Rest R⁴ ist bevorzugt ein C₁-C₄-Alkylrest, insbesondere ein n-C₁-C₄-Alkylrest, besonders bevorzugt eine Ethylgruppe, der Rest R⁵ ist bevorzugt ein C₅-C₁₀-Arylrest oder ein C₁-C₆-Alkylrest, insbesondere ein C₅-C₁₀-Arylrest oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine Phenyl-, Methyl- oder Ethylgruppe. Diese Reste sind aber nicht besonders eingeschränkt, sofern mit ihnen die später erforderliche Wittig-(bzw. Horner-Wittig)-Reaktion durchführbar ist.

Falls der Rest R in der Verbindung der Formel I eine Aldehydgruppe darstellt, sollte das Ringsystem St, mit dem die Verbindung der Formel I zu dem entsprechenden Statin umgesetzt wird, eine entsprechende funktionelle Gruppe aufweisen, so daß eine Wittig-Reaktion oder eine Horner-Wittig-Reaktion durchgeführt werden kann.

Die Wittig-Reaktion und die Horner-Wittig-Reaktion sind bekannte Umsetzungen, und es kann auf einschlägige Lehrbücher der organischen Chemie verwiesen werden, z.B. auf March, Advanced Organic Chemistry, 4te Auflage, 1992, John Wiley and Sons.

Wenn der Rest R einen Rest -CH₂R² darstellt, stellt der Rest R² erfindungsgemäß ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Cyanidgruppe (-C≡N), eine -CH₂NH₂-Gruppe, eine Gruppe SO₂-R⁶ oder eine Abgangsgruppe dar.

Falls R² eine Cyanidgruppe darstellt, ist die Verbindung der Formel I insbesondere ein Zwischenprodukt zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R² eine -CH₂NH₂-Gruppe darstellt. Die Verbindung der Formel I, in der R² eine -CH₂NH₂-Gruppe darstellt, ist ein besonders bevorzugtes Zwischenprodukt, das zur Herstellung des Atorvastatins geeignet ist.

Eine Verbindung der Formel I, in der der Rest R² eine Cyanidgruppe darstellt, kann durch Hydrierung in eine Verbindung der Formel I überführt werden, in der R² eine -CH₂NH₂-Gruppe darstellt.

Die Verbindungen der Formel I, in denen der Rest R² einen Rest -SO₂R⁶ bedeutet, können entsprechend den Verbindungen, in denen der Rest R einen Wittig-Rest oder einen Horner-Wittig-Rest bedeutet, mit einem Ringsystem St, das beispielsweise eine Aldehydgruppe als

Kopplungsgruppe trägt, zu einem Statin umgesetzt werden. Die entsprechenden Sulphone können entweder direkt von den Alkoholen der Formel I-a oder von den Tosylaten der Formel I erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Sulfiden und anschließender Oxidation mit Peroxiden oder H_2O_2 , wie es beispielsweise in Tetrahedron Letters, 1973, 49, 4833-4836; Synlett 1988, 26-28 oder J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10772-10773 beschrieben ist.

Der Rest R^6 bedeutet ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkyl- oder C_{5-10} -Arylrest, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, C_1 - C_{10} -Alkylresten, C_1 - C_{10} -Alkoxyresten, Heterocyclen, die aus 0 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, und 1 bis 10 Heteroatomen, bevorzugt 1 bis 5 Heteroatomen, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoffatomen, aufgebaut sind, und funktionellen Gruppen. Bevorzugt bedeutet der Rest R^6 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-8} -Alkyl- oder C_{5-10} -Arylrest, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Tetrazolyl-, C_{1-8} -Alkyl-, C_{1-8} -Alkoxy-, Nitro- und Cyano-Gruppen.

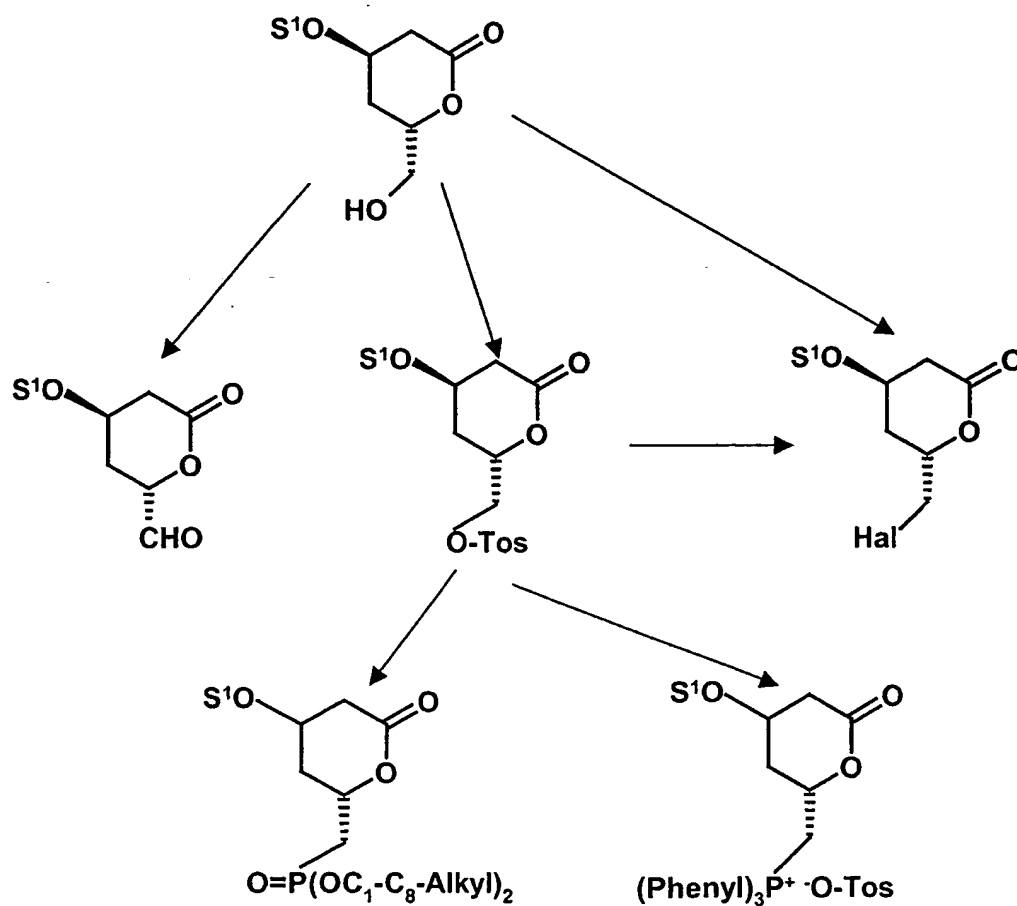
Der Rest R^2 kann erfindungsgemäß auch eine übliche Abgangsgruppe sein, die im Rahmen einer nucleophilen Substitutionsreaktion eine Kopplung mit einem geeignet substituierten Statinrest ermöglicht. Geeignete Abgangsgruppen sind in der organischen Chemie bekannt, bevorzugt kann hier auf Halogenatome, insbesondere Chlor-, Brom- und Iodatome und Reste $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}$ verwiesen werden, wobei R einen Alkyl-, Aryl- oder Alkylarylrest darstellt, bevorzugt mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt einen C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen C_5 - C_{10} -Arylrest, der gegebenenfalls mit 1 oder 2 C_1 - C_6 -Alkylresten substituiert ist, wie eine Phenylgruppe oder eine p-Tolylgruppe. Besonders bevorzugt ist der Rest $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}$ eine -O-Tos-Gruppe, wobei Tos für eine Tosylgruppe steht.

Besonders bevorzugt ist der Rest R^2 eine Cyanidgruppe, eine $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe oder ein Rest SO_2R^6 . Für alle Bedeutungen von R^2 ist die Hydroxylschutzgruppe S^1 wie vorstehend definiert insbesondere auch in Bezug auf ihre bevorzugten Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel I, in denen der Rest R^2 ein Halogenatom bedeutet, können bevorzugt direkt aus den Verbindungen der Formel I-a hergestellt werden. Verbindungen der Formel I, in denen der Rest R^2 ein Halogenatom bedeutet, können auch aus Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in denen der Rest R^2 eine andere Abgangsgruppe

bedeutet, insbesondere eine O-Tosylgruppe. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen der Rest R^2 eine -O-Tosylgruppe darstellt, aus den Verbindungen der Formel I-a ist im Stand der Technik bekannt. Die Verbindungen der Formel I, in denen der Rest R^2 ein Halogenatom bedeutet, können beispielsweise durch Umsetzung mit einer Verbindung $P(R^4)_3$ in eine Verbindung der Formel I überführt werden, in der der Rest R eine $-CH=P(R^3)_3$ -Gruppe bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I-a können z.B. gemäß folgendem Schema zu bevorzugten Verbindungen der Formel I umgesetzt werden:



wobei Hal ein Halogenatom bedeutet.

Die Oxidation einer primären OH-Gruppe zu einer Aldehydgruppe kann z.B. über eine Swern-Oxidation erfolgen oder durch Oxidation mit Cr(VI): $(PyH)_2Cr_2O_7$ - Handbook of Reagents for Organic Synthesis "Oxidizing and Reducing Agents", Ed. S. D. Burke, R. L.

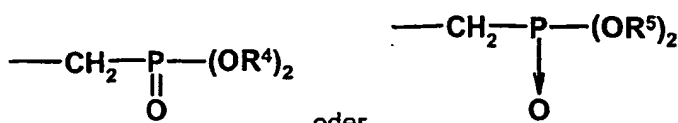
Danheiser, John Wiley&Sons Ltd. 1999, S. 330-334 oder mit Cr(VI): HPyCrClO₃ - Handbook of Reagents for Organic Synthesis "Oxidizing and Reducing Agents", Ed. S. D. Burke, R. L. Danheiser, John Wiley&Sons Ltd. 1999, S. 323-330.

Die Überführung der Tosylgruppen in ein Halogenid kann z.B. erfolgen, wie es in Weygand/Hilgetag, 4. Auflage, 1970, S. 232-235 beschrieben ist. Die Überführung der Tosylgruppen in Cyanid ist z.B. im Organikum, 16. Auflage, 1986, 211-216; P. Kurtz in: Houben-Weil, Bd. 8, 1952, S. 290-311; D. T. Mowry, *Chem. Rev.* 1948, 42, 189-284 beschrieben.

Einzelheiten zu der Herstellung vorstehender Verbindungen können ebenfalls beispielsweise folgenden Druckschriften entnommen werden:

- Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bioorganic Chemistry (1972-1999) (1988), (8), 2291-5; (für den Aldehyden)
- Journal of Organic Chemistry (2001), 66 (20), 6803-6806; (für das Tosylat)
- Tetrahedron (1995), 51 (48), 13217-38; (für das Tosylat)
- Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bioorganic Chemistry (1995), (13), 1641-3; (für das Tosylat)
- Journal of Organic Chemistry (1984), 49 (21), 3994-4003; (für das Tosylat)
- Fujisawa, Kamotsu et al., JP 10087568 A2, 1998, 0407 Heisei; (für das Chlorid)
- Chemistry Letters (1997), (8), 765-766; (für das Chlorid)
- Tetrahedron Letters (1996), 37 (33), 6001-6004; (für das Iodid)
- Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bioorganic Chemistry (1972-1999) (1991), (1), 133-40 (für das Iodid) und
- Tetrahedron Letters (1988), 29 (38), 4865-8 (für das Iodid).

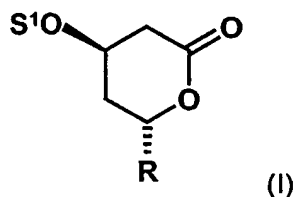
Die meisten Verbindungen der Formel I sind neu, und die vorliegende Erfindung betrifft auch diese neuen Verbindungen. Verbindungen der Formel I, in denen der Rest S¹ eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe darstellt und der Rest R eine -CHO, -CH₂-O-Tos, -CH₂Cl oder -CH₂I-Gruppe darstellt, sind bekannt und werden daher als Verbindung nicht beansprucht. Besonders bevorzugte neue erfindungsgemäße Verbindungen sind Verbindungen der Formel I, wobei der Rest S¹ eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe darstellt und der Rest R eine -CH₂R², -CH=P(R³)₃, -CH₂-P⁺(R³)₃M⁻,



-Gruppe darstellt, wobei R^2 ein Bromatom, eine $C\equiv N$, eine $-CH_2NH_2$ -Gruppe oder einen Rest $-SO_2-R^6$ darstellt und R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und M wie vorstehend definiert sind. Diese Verbindungen können aufgrund der vorstehenden Ausführungen leicht hergestellt werden.

Die WO 93/06235 offenbart in allgemeiner Form bestimmte Tetrahydropyran-2-on-Isomere.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I



sind diejenigen Verbindungen,

in denen

S^1 wie vorstehend definiert ist,

R $-CH_2R^2$, $-CHO$ oder $-CH=P(R^3)_3$ bedeutet,

R^2 $-CH_2NH_2$, $-SO_2-R^6$ oder einen

Rest $-O-SO_2R^7$ bedeutet, wobei R^7 einen Alkyl-, Aryl- oder Alkylarylrest darstellt,

mit der Maßgabe, daß der Rest S^1 keine tert.-Butyldimethylsilylgruppe darstellt, wenn der Rest R eine CHO -Gruppe oder CH_2-OTos -Gruppe darstellt,

R^3 einen Wittig-Rest oder einen Horner-Wittig-Rest vervollständigt,

R^6 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkyl- oder C_{5-10} -Arylrest bedeutet, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Heterocyclen, die 0 bis 10

Kohlenstoffatome und 1 bis 10 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoffatomen, enthalten und funktionellen Gruppen und

M⁻ ein Gegenion darstellt.

Noch stärker bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen der Rest S¹ eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe darstellt und der Rest R eine -CH₂R² oder -CH=P(R³)₃-Gruppe darstellt, wobei R² eine -CH₂NH₂-Gruppe oder einen Rest -SO₂-R⁶ darstellt,

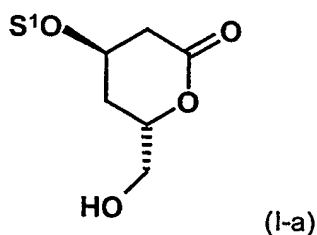
R³ einen Wittig-Rest oder einen Horner-Wittig-Rest vervollständigt,

R⁶ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₃-Alkyl- oder C₅₋₁₀-Arylrest bedeutet, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Heterocyclen, die 0 bis 10 Kohlenstoffatome und 1 bis 10 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoffatomen, enthalten und funktionellen Gruppen und

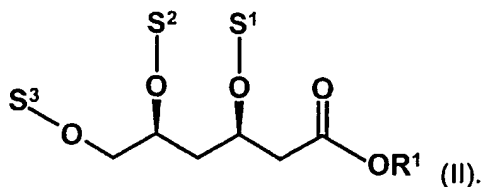
M⁻ ein Gegenion darstellt.

Es wird ebenfalls auf die nachstehenden Beispiele verwiesen.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der Formel I-a



ausgehend von Verbindung II



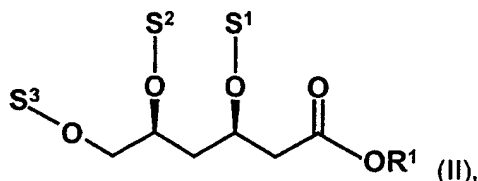
wobei die Reste S^1 , S^2 , S^3 und R^1 wie vorstehend definiert sind, hergestellt.

Dieser Verfahrensschritt ist im Prinzip literaturbekannt und kann beispielsweise durch Erhitzen in Essigsäure erfolgen. Es wird beispielsweise auf die folgenden Druckschriften verwiesen:

- Journal of Organic Chemistry (1984), 49 (21), 3994-4003;
- EP-A 1 234 885;
- US-B 6,417,374;
- Journal of Organic Chemistry (2001), 66 (20), 6803-6806;
- Tetrahedron (1995), 51 (48), 13217-38;
- Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bioorganic Chemistry (1995), (13), 1641-3,

auf die insoweit vollständig Bezug genommen wird.

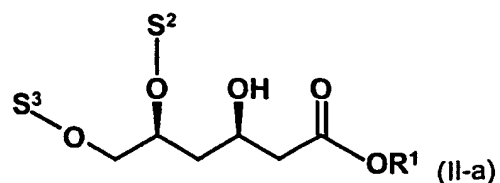
Die Verbindung der Formel II



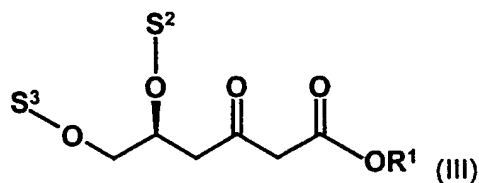
in der S^1 eine Hydroxylschutzgruppe darstellt, kann leicht aus Verbindungen der Formel II, in der der Rest S^1 ein Wasserstoffatom darstellt, d.h. Verbindungen der Formel II-a, hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung mit einer Verbindung S^1 -A, wobei A eine übliche Abgangsgruppe wie ein Halogenatom darstellt (z.B. Chlor, Brom oder Iod) und S^1 die Hydroxylschutzgruppe darstellt.

Die besonders bevorzugte Verbindung der Formel II, in der die Schutzgruppe S^1 eine t-Butyldimethylsilylschutzgruppe darstellt, kann z.B. vorteilhaft durch Umsetzung der Verbindung II-a mit $\text{ClSiMe}_2\text{tert-Butyl}$ in einem Gemisch aus DMF und Imidazol erfolgen.

Die Verbindung der Formel II-a

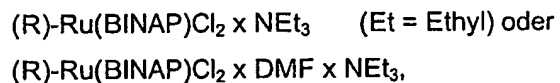


kann mit hoher Stereoselektivität aus der Verbindung der Formel III

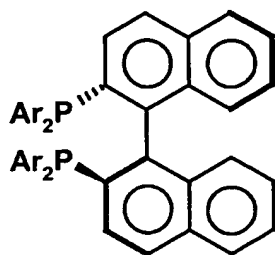


hergestellt werden, z.B. durch Hydrierung mit Wasserstoff bei Raumtemperatur (25°C) unter erhöhtem Druck im Bereich von 20 bis 80 bar, insbesondere 30 bis 70 bar, z.B. etwa 50 bar in einem geeigneten Lösemittel, bevorzugt einem polar protischen Lösungsmittel, insbesondere in einem C₁- bis C₆-Alkohol, wie Methanol oder Ethanol. Die Hydrierung erfolgt bevorzugt mit einem sogenannten Ru-BINAP-Katalysator, wie er beispielsweise im Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4163 und in der WO 95/18784 beschrieben ist, und auf diese beiden Druckschriften wird für die Definition und die Herstellung des bevorzugten Katalysators zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vollinhaltlich Bezug genommen.

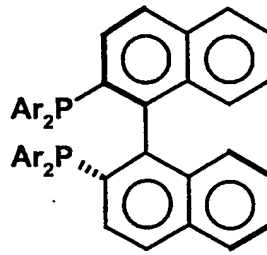
Die erfindungsgemäß am meisten bevorzugten Katalysatoren haben die Struktur



wobei BINAP die Formel

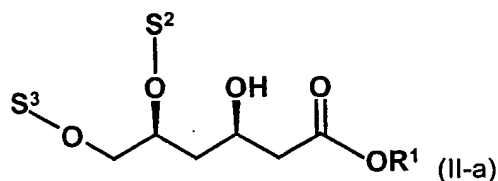


Ar = Ph (R)-BINAP
Ar = 4-MeC₆H₄ (R)-TolBINAP

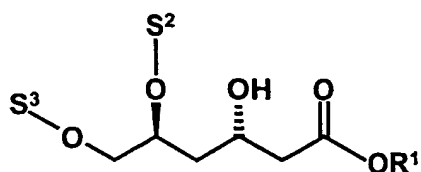


Ar = Ph (S)-BINAP
Ar = 4-MeC₆H₄ (S)-TolBINAP

(Ph = Phenyl) aufweist und hergestellt werden kann, wie es z.B. in Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4163 beschrieben ist. Anstelle von (R)-BINAP kann vorteilhaft ebenfalls (R)-Tol BINAP verwendet werden. Mit dem Katalysator (R)-Ru(BINAP)Cl₂ x NEt₃ kann bei der erfindungsgemäßen Umsetzung ein syn/anti-Verhältnis von ≥ 80 , insbesondere von ≥ 90 , bevorzugt ≥ 95 , stärker bevorzugt ≥ 99 , erreicht werden, was einem molaren Verhältnis des gewünschten (3R,5S)-Isomers zu dem unerwünschten Isomer von 80:20 oder besser entspricht. Demgegenüber konnte im Stand der Technik, wie er z.B. in der EP-A 374 922 beschrieben ist, nur ein molares Verhältnis von 78:22 erreicht werden. Auch mit dem entsprechenden (S)-BINAP Katalysator erhält man eine stereoselektive Umsetzung, allerdings überwiegt das ungünstige anti-Isomer. Die Erfindung betrifft damit auch ein Verfahren zur stereoselektiven Hydrierung einer Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel II-a, insbesondere unter Verwendung eines (R)-RuBINAP- oder (R)-RuTolBINAP-Katalysators, wobei diese Katalysatoren wie vorstehend definiert sind und z.B. in der WO 95/18784 oder in Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4163 beschrieben werden, wobei die Hydrierung ein molares Verhältnis zwischen der Verbindung der Formel II-a

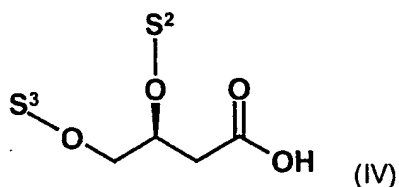


und der entsprechenden anti-Verbindung



von 80:20 oder mehr, insbesondere von 90:10 oder mehr, insbesondere von 95:5 oder mehr und am stärksten bevorzugt von 99:1 oder mehr liefert. In der Regel ist es daher bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht mehr erforderlich, das unerwünschte anti-Isomer abzutrennen. Falls dies dennoch notwendig sein sollte, kann es auf bekannte Art und Weise erfolgen.

Die Verbindung der Formel III ist leicht z.B. entsprechend dem Verfahren von Angew. Chem. 1979, 91, 76-77 aus der Verbindung der Formel IV



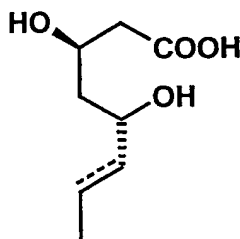
erhältlich, die z.B. auf bekannte Art und Weise aus der kommerziell erhältlichen und preiswerten S-Äpfelsäure erhalten werden kann.

Die Umsetzung der Verbindung IV zu der Verbindung III erfolgt vorteilhafterweise indem zunächst die Carboxylgruppe der Verbindung IV mit einem geeigneten Aktivierungsmittel wie N,N'-Carbonyldiimidazol aktiviert wird. Die aktivierte Verbindung wird anschließend mit einer Verbindung $M^1R^7_2X_{0-1}$ umgesetzt wird. Hierbei ist M^1 ein zwei- oder dreiwertiges Metallkation, insbesondere ein Metallkation der zweiten oder dritten Hauptgruppe oder der zweiten oder dritten Nebengruppe des Periodensystems der Elemente, insbesondere ein Magnesium-, Calcium-, Zink- oder Aluminiumion, besonders bevorzugt ein Magnesium-, Zink-, oder Aluminiumion (Mg^{2+} , Zn^{2+} oder Al^{3+} -Ionen), und der Rest R^7 ist ein geeigneter Carbonsäurerest, insbesondere ein partiell veresterter Dicarbonsäurerest wie beispielsweise ein $C_{1-4}-O_2C(CH_2)_{1-4}CO_2$ -Rest, z.B. ein $EtO_2CCH_2CO_2$ -Rest. Ein weiteres Beispiel für einen geeigneten Rest R^7 ist ein $C_{1-6}COO$ -Rest wie ein CH_3COO -Rest. Die

beiden Reste R^7 an dem Metallkation können identisch sein, es können aber auch zwei verschiedene Reste R^7 an dem Metallion vorhanden sein. Der Rest X stellt ein gegebenenfalls vorhandenes einwertiges Gegenion dar, das zum Ladungsausgleich dient falls es sich bei dem Metallkation M^1 um ein dreiwertiges Ion handelt. Besonders bevorzugt sind die beiden Reste R^7 unterschiedlich, beispielsweise ist einer der Reste R^7 ein C_{1-4} - $O_2C(CH_2)_{1-4}CO_2$ -Rest und der andere Rest ein C_1 - C_6 COO-Rest. Sehr gute Ergebnisse können beispielsweise mit den Verbindungen $Mg(CH_3COO^-)(EtO_2CCH_2CO_2^-)$, $Zn(EtO_2CCH_2CO_2^-)(EtO_2CCH_2COO^-)$ oder $AlCl(EtO_2CCH_2CO_2^-)(EtO_2CCH_2COO^-)$ erzielt werden. Andere Kombinationen der vorstehenden Reste sind selbstverständlich erfindungsgemäß ebenfalls möglich. Die Umsetzung kann beispielsweise bei Raumtemperatur in THF erfolgen, und es konnten Ausbeuten von über 60%, vorzugsweise von über 70% erreicht werden.

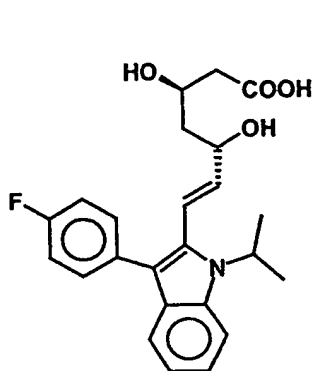
Die Metallsalze können bevorzugt in situ beispielsweise durch Umsetzen des entsprechenden Metallpulvers mit der entsprechenden Säure (z.B. EtO_2CCH_2COOH) unter Rückfluß in einem geeigneten Lösemittel wie einem Ether, z.B. THF, hergestellt werden.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können bevorzugt alle Statine hergestellt werden, die die Seitenkette

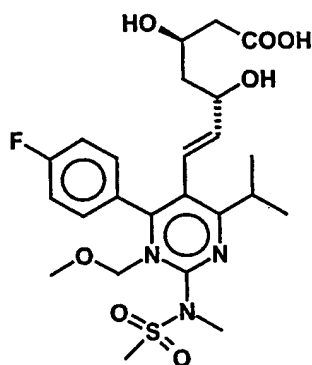


wobei die gestrichelte Linie eine gegebenenfalls vorhandene Bindung darstellt, oder das entsprechende Lacton aufweisen.

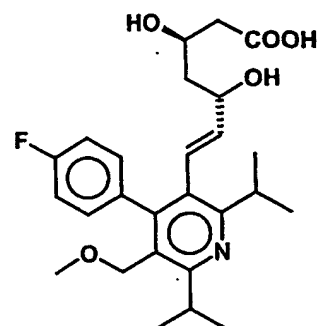
Bevorzugt können die folgenden Statine genannt werden:



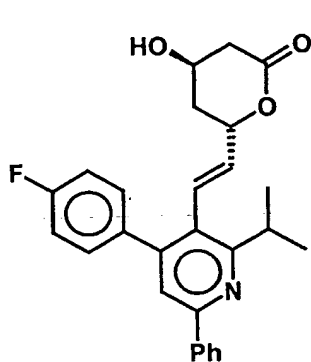
Fluvastatin



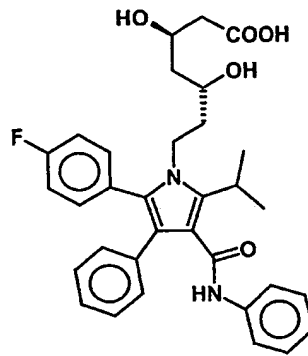
Rosuvastatin



Cerivastatin



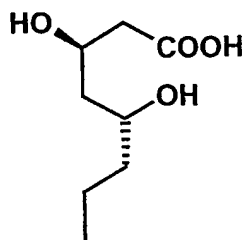
Glenvastatin



Atorvastatin,

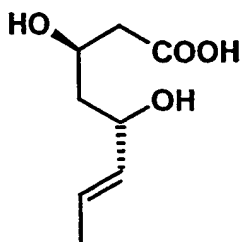
aber auch z.B. Itavastatin und BMY22089.

Statine, die eine Seitengruppe

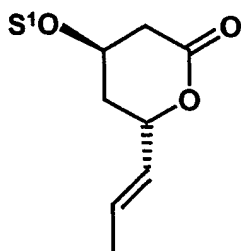


aufweisen, können durch Hydrierung der entsprechenden Statine erhalten werden, die die Seitengruppe

21



aufweisen. Bevorzugt findet die Hydrierung an einer Vorstufe des Statins statt, bei der die Hydroxylgruppe geschützt ist, d.h. an einem Statin mit der Seitenkette

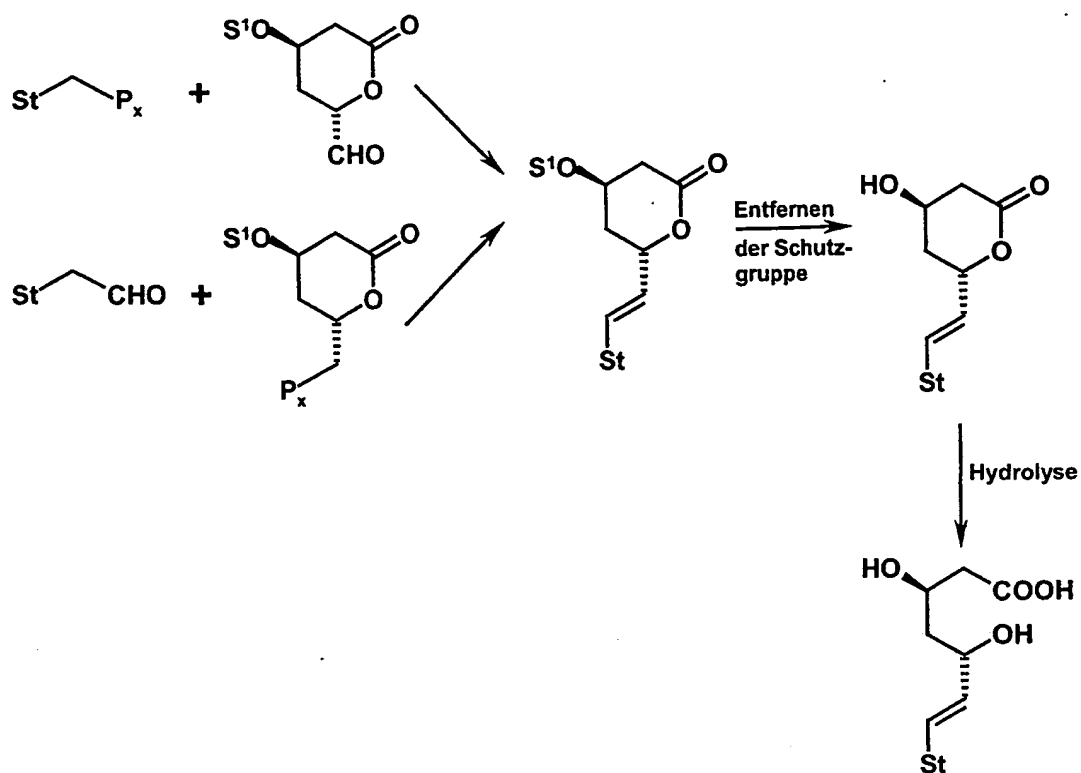


wobei S¹ eine Hydroxylschutzgruppe darstellt und wie vorstehend definiert ist.

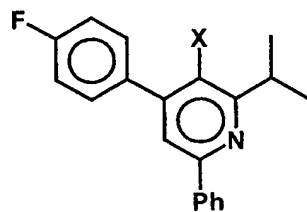
Bevorzugt findet die Abspaltung der Schutzgruppe S¹ (falls vorhanden) und die Öffnung des Lactonrings durch Hydrolyse als letzter Schritt der erfindungsgemäßen Statinsynthese statt.

Erfindungsgemäß bevorzugt findet die Kopplung der Verbindung der Formel I mit dem Ringsystem St, das für den Rest des Statins steht, durch eine Wittig-Reaktion oder durch eine Horner-Wittig-Reaktion statt. Hierbei ist der Rest St des Statins entweder mit einer Aldehydgruppe funktionalisiert, insbesondere wenn die Verbindung der Formel I eine Wittig- oder Horner-Wittig-Funktionalität trägt oder das Ringsystem des Rests St ist mit einer Wittig- oder Horner-Wittig-Funktionalität versehen, falls die Verbindung der Formel I eine Aldehydgruppe trägt. Verfahren zur Herstellung entsprechend funktionalisierter Ringsysteme St sind z.B. in den Druckschriften WO 84/02131, EP-A 244 364 und EP 521 471 beschrieben, auf die insoweit vollinhaltlich Bezug genommen wird. Funktionalisierte Ringsysteme St, die in diesen Druckschriften nicht ausdrücklich genannt sind, können auf entsprechende Art und Weise hergestellt werden. Hier kann beispielsweise auf die WO 01/04100 und die WO 03/006439 verwiesen werden.

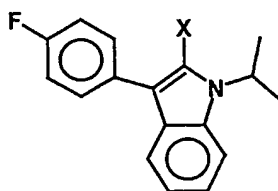
Ein allgemeines Verfahrensschema zur Herstellung der Statine ist wie folgt



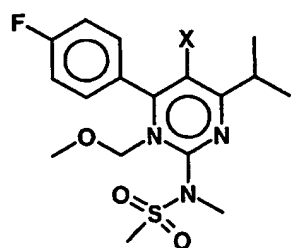
wobei S^1 wie vorstehend definiert ist und P_x eine Wittig-Gruppe oder eine Horner-Wittig-Gruppe darstellt, wie vorstehend definiert, insbesondere eine $-P^*(Phenyl)_3OTos$ -Gruppe, und St den Rest des Statins darstellt, z.B.



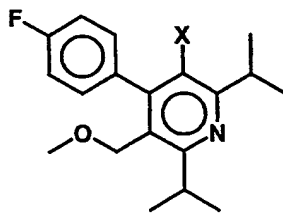
Glenvastatin



Fluvastatin



Rosuvastatin

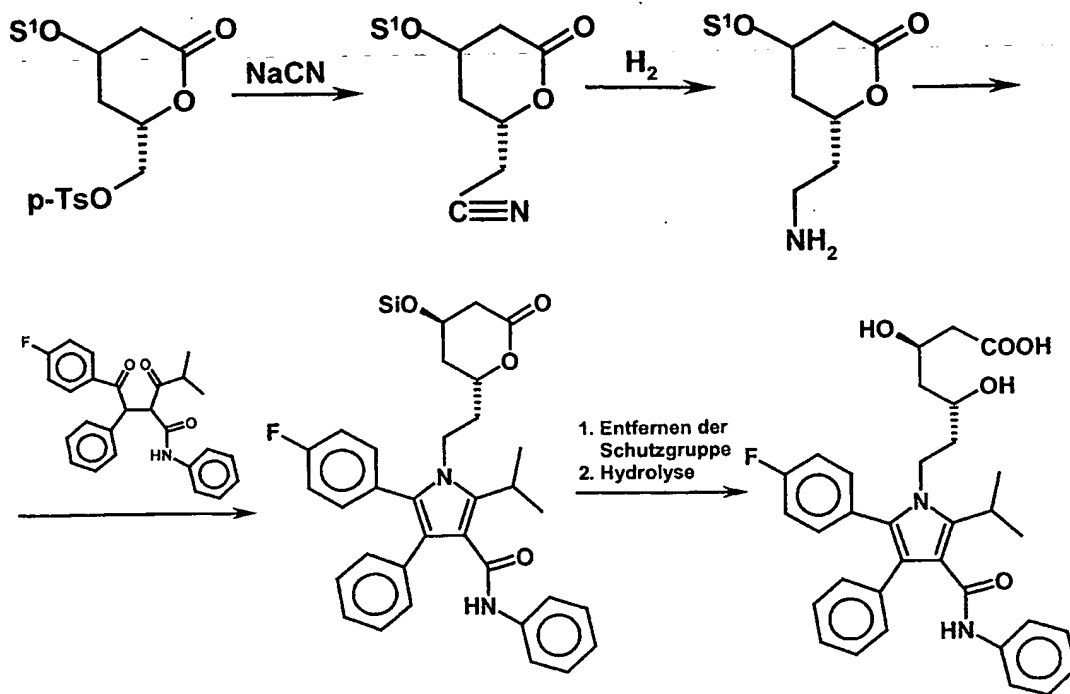


Cerivastatin

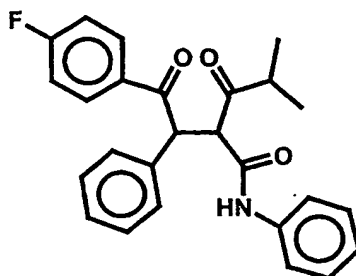
(X zeigt jeweils Bindungsstellen).

In vorstehendem Schema kann der Rest P_x auch einen Rest $-S(O)_2-R^6$ darstellen, wobei R^6 wie vorstehend definiert ist.

Ein beispielhaftes Syntheschema zur Herstellung von Atorvastatin ist wie folgt



Das Diketon

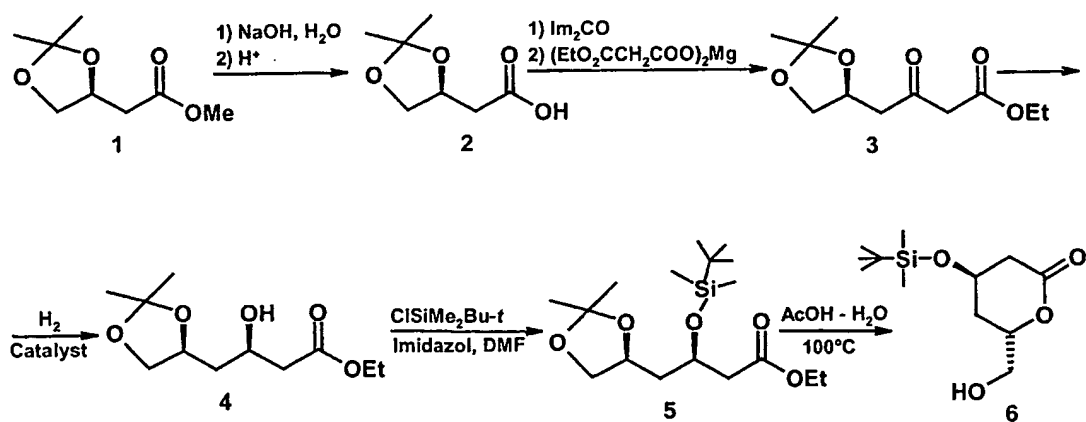


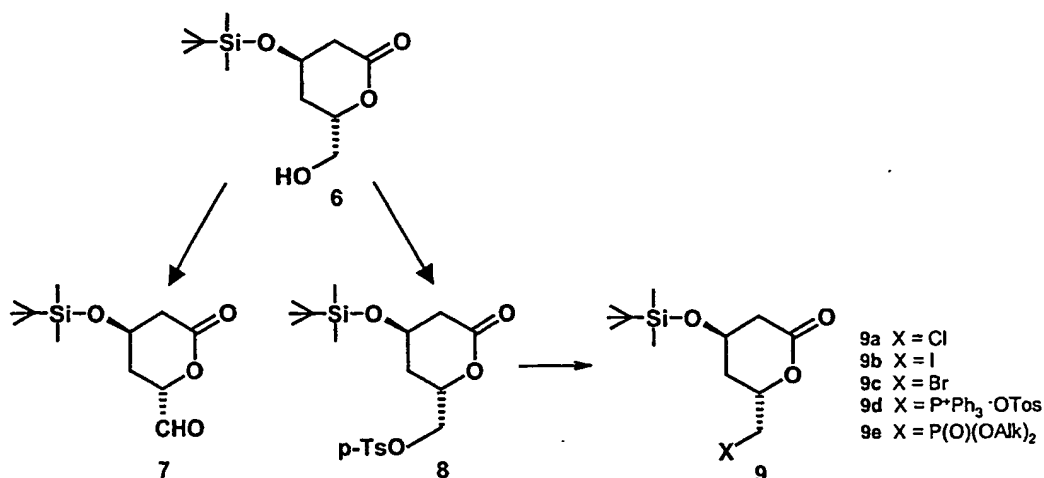
kann beispielsweise hergestellt werden, wie es in WO-A 03/344011, WO-A 03/24959, WO-A 03/04457, WO-A 03/04450, WO-A 01/72706, WO-A 98/04543, US-A 5,298,627, WO 89/07598 oder in Tetrahedron Letters (1992), 33 (17), 2283-4 beschrieben wird.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiele

Die folgenden Beispiele beziehen sich auf das folgende beispielhaft angegebene Syntheschema:





Beispiel 1

(4S)-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)essigsäuremethylester (Verbindung 1)

Diese Verbindung ist kommerziell erhältlich, beispielsweise von der Firma Aldrich, oder sie kann ausgehend von (S)-Äpfelsäuredimethylester auf einfache Art und Weise hergestellt werden, wobei selektiv eine der Estergruppen entsprechend Chem. Letters 1984, 1389-1392 bzw. Tetrahedron 1992, 48, 4067-4086 reduziert wird.

Zu einer Lösung von 113,4 g (0,70 mol) von (S)-Äpfelsäuredimethylester in 300 ml absolutem THF wurden 0,28 g (0,0074 mol) NaBH_4 auf einmal zugegeben. Anschließend wurden langsam 68 ml (54,5 g, 0,72 mol) des $\text{BH}_3 \times \text{Me}_2\text{S}$ -Komplexes bei Raumtemperatur unter Rühren zugegeben. Während der Zugabe entwickelten sich gasförmige Produkte. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Umsetzungsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Anschließend wurden 285 ml Methanol zugegeben, und die erhaltene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der viskose Rückstand wurde 6 Stunden unter vermindertem Druck getrocknet. Der Rückstand wurde mit 300 ml Aceton, 96,3 ml (81,6 g, 0,78 mol) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ und 4 g (0,021 mol) $\text{p-TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ gemischt. Die Umsetzung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 4 g Natriumcarbonat neutralisiert. Das Umsetzungsgemisch wurde 1 weitere Stunde gerührt, filtriert und abgedampft. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck (74°C/6 mbar) destilliert, und man erhielt 90,6 g (74,4%) der Verbindung 1.

Beispiel 2(4S)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)essigsäure (Verbindung 2)

50 g (0,287 mol) der Verbindung des Beispiels 1 wurden unter Rühren zu einer mit Eis gekühlten 2-molaren wäßrigen Natriumhydroxydlösung (287 ml, 0,574 mol) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und das Gemisch wurde 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 50 ml), und die organischen Extrakte wurden abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit 100 ml Diethylether gemischt und mit Eis gekühlt. Zu dem Gemisch wurden 300 ml 2-normaler wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet, und man erhielt 36 g (78,3% eines flüssigen Produktes. Die mit NMR-Spektrum bestimmte Reinheit des Endproduktes war 95%. Das Produkt konnte ohne weitere Reinigung verwendet werden.

^1H NMR (CDCl_3), δ in ppm: 1,37 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,58 (1H, dd, $J = 16,2$ und $6,7$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J = 16,2$ und $6,7$ Hz), 3,68 (1H, dd, $J = 8,5$ und $6,1$ Hz), 4,17 (dd, $J = 8,5$ und $6,0$ Hz), 4,45-4,53 (1H, m), 11 (1H, br. s).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ in ppm: 25,8 (CH_3), 27,2, (CH_3), 39,2 (CH_2), 69,4 (CH_2), 72,1 (CH), 109,9 (C), 176,7 (COO).

Beispiel 3(4S)-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-oxohexansäureethylester (Verbindung 3)

Ein Gemisch aus 49,0 g (0,371 mol) Malonsäuremonoethylester und 6,0 g (0,248 g-Atom) Magnesium wurden in 200 ml absolutem THF vier Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, wodurch eine erste Lösung erhalten wurde. Parallel hierzu wurde zu einer Lösung von 25,8 g (0,161 mol) der Verbindung des Beispiels 2 in 100 ml absolutem THF 28,8 g (0,177 mol) während 5 bis 10 Minuten festes N,N'-Carbonylbisimidazol zugegeben, wobei eine Gasentwicklung auftrat. Anschließend wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde die erkaltete erste Lösung zugegeben. Das verbleibende

Magnesium wurde mit 50 ml absolutem THF gewaschen, und die Waschlösung wurde dem Reaktionsgemisch zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgedampft, der Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat aufgelöst und unter heftigem Rühren mit 430 ml einer 2-normalen wässrigen Natriumhydrogensulfatlösung angesäuert. Die organische Phase wurde abgetrennt, nacheinander mit 2-normaler wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (2 x 200 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck (90 bis 93°C, 0,07 mbar) destilliert, und man erhielt 26,9 g (72,4%) der Verbindung 3. Ausweislich der NMR-Spektren in CDCl_3 enthielt das Produkt etwa 10% der Enolform. Das folgende NMR-Spektrum bezieht sich ausschließlich auf die Ketoform.

^1H NMR (CDCl_3), δ in ppm: 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,35 (1H, s), 1,40 (1H, s), 2,75 (1H, dd, $J = 17,1$ und 6,8 Hz), 2,99 (1H, dd, $J = 17,1$ und 6,1 Hz), 3,49 (2H, s), 3,57 (1H, dd, $J = 8,4$ und 6,6 Hz), 4,15-4,24 (3H, m), 4,42-4,52 (1H, m).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ in ppm: 14,3 (CH_3), 25,7 (CH_3), 27,1 (CH_3), 47,4 (CH_2), 49,9 (CH_2), 61,7 (CH_2), 69,5 (CH_2), 71,7 (CH), 109,2 (C), 167,1 (COO), 201 (C=O).

Beispiel 4

(3R,4S)-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-hydroxyhexansäureethylester (Verbindung 4)

a) Herstellung des Katalysators

Ein Gemisch von 200 mg (0,295 mmol) (R)-TolBINAP, 73,6 mg (0,147 mmol) $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Cl}_2]$ und 2 ml DMF wurde bei 100°C 15 Minuten unter Argon gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck 1 Stunde bei 50°C getrocknet. Dieses Verfahren zur Herstellung von BINAP-Katalysatoren beruht auf der Veröffentlichung in Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4163. Der Rückstand wurde in 3 ml Dichlormethan gelöst, und 0,2 ml Triethylamin wurden zugesetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile abgedampft, und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet. Das feste Produkt wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung als Katalysator für die folgende Hydrierung verwendet.

b) Hydrierung des Ketons des Beispiels 3

Ein Gemisch von 0,58 g (2,5 mmol) der Verbindung des Beispiels 3, 4,3 mg (ca. 0,005 mmol) des in Schritt a) hergestellten Präkatalysators in 10 ml absolutem sauerstofffreien Methanol wurde unter Initial 50 bar Wasserstoffdruck bei Raumtemperatur unter Rühren unter anaeroben Bedingungen hydriert. Nach 150 Minuten war die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Autoclav wurde geöffnet, und das Gemisch wurde abgedampft und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Umsetzung und die Ausbeute waren quantitativ. Nach den NMR-Spektren war die diastereomere Reinheit des Produkts größer als 99%. Die diastereomere Reinheit wurde anhand der NMR-Spektren durch Analogie zu den entsprechenden Methylestern gemäß Chem. Ber. 1998, 2035-2044 bestimmt.

^1H NMR (CDCl_3), δ in ppm: 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,36 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,72-1,83 (2H, m), 2,45-2,59 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 4,08-4,35 (5H, m).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ in ppm: 14,4 (CH_3), 25,9 (CH_3), 27,1 (CH_3), 39,9 (CH_2), 41,8 (CH_2), 60,8 (CH_2), 67,0 (CH), 69,7 (CH_2), 74,6 (CH), 109,4 (C), 172,3 (COO).

Beispiel 5

(3R,4S)-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)hexanoat (Verbindung 5)

Die Titelverbindung wurde mit einer Ausbeute von 88% aus der Verbindung des Beispiels 4 nach der Vorschrift in J. Org. Chem. 1984, 49, 3994-4003 erhalten.

Beispiel 6

(4R,6S)-4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxymethyltetrahydropyran-2-on (Verbindung 6)

Die Titelverbindung wurde mit einer Ausbeute von 60% aus der Verbindung des Beispiels 5 nach dem Verfahren in J. Org. Chem. 1984, 49, 3994-4003 erhalten.

Beispiel 7

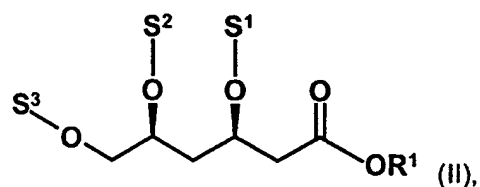
(4R,6S)-4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6-(p-toluolsulfonyloxymethyl)tetrahydropyran-2-on
(Verbindung 8)

Die Titelverbindung wurde mit einer Ausbeute von 91% aus der Verbindung des Beispiels 6 entsprechend dem Verfahren nach J. Org. Chem. 1984, 49, 3994-4003 erhalten.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Statins, umfassend die folgenden Schritte:

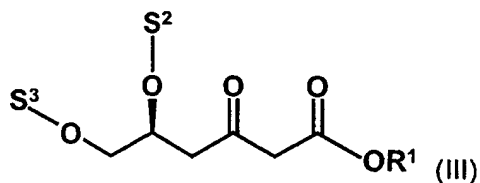
a) Herstellung einer Verbindung der Formel II



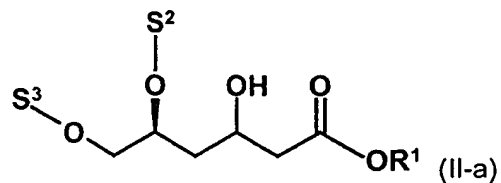
in der

S¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet,
 S² und S³ unabhängig voneinander Hydroxylschutzgruppen bedeuten und
 R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe darstellt.

durch stereoselektive Hydrierung einer Verbindung der Formel III

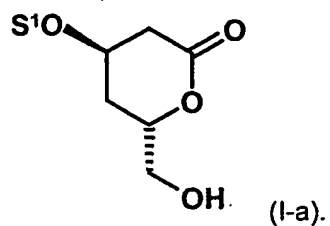


zu einer Verbindung der Formel II-a



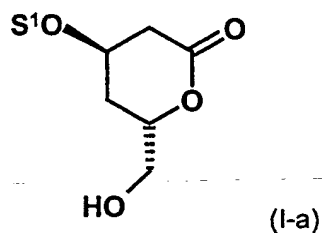
und gegebenenfalls Einführung einer Hydroxylschutzgruppe und

- b) Lactonisierung der Verbindung der Formel II zu einer Verbindung der Formel I-a

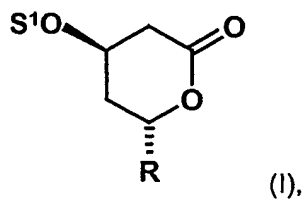


2. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend den weiteren Schritt

- c) Überführung der Verbindung der Formel I-a



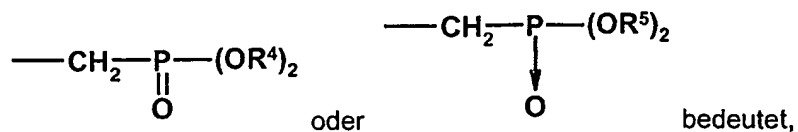
in eine Verbindung der Formel I



wobei der Rest

S¹ wie in Anspruch 1 definiert ist,

R -CH₂R², -CHO, -CH=P(R³)₃, -CH₂-P⁺(R³)₃M⁻,



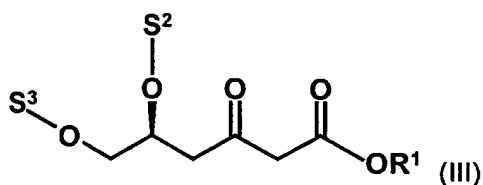
R² ein Halogenatom, -C≡N, -CH₂NH₂, -SO₂-R⁶ oder eine Abgangsgruppe bedeutet,

R³, R⁴ und R⁵ einen Wittig-Rest oder einen Horner-Wittig-Rest vervollständigen,

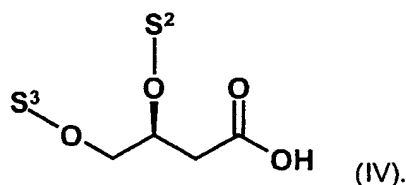
- R^6 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkyl- oder C_{5-10} -Arylrest bedeutet, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Heterocyclen, die 0 bis 10 Kohlenstoffatome und 1 bis 10 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoffatomen, enthalten und funktionellen Gruppen und
- M^+ ein Gegenion darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, umfassend den Schritt:

Herstellung einer Verbindung der Formel III

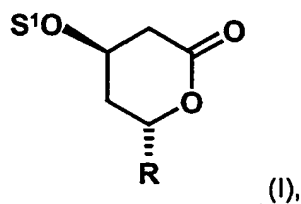


durch Kettenverlängerung einer Verbindung der Formel IV

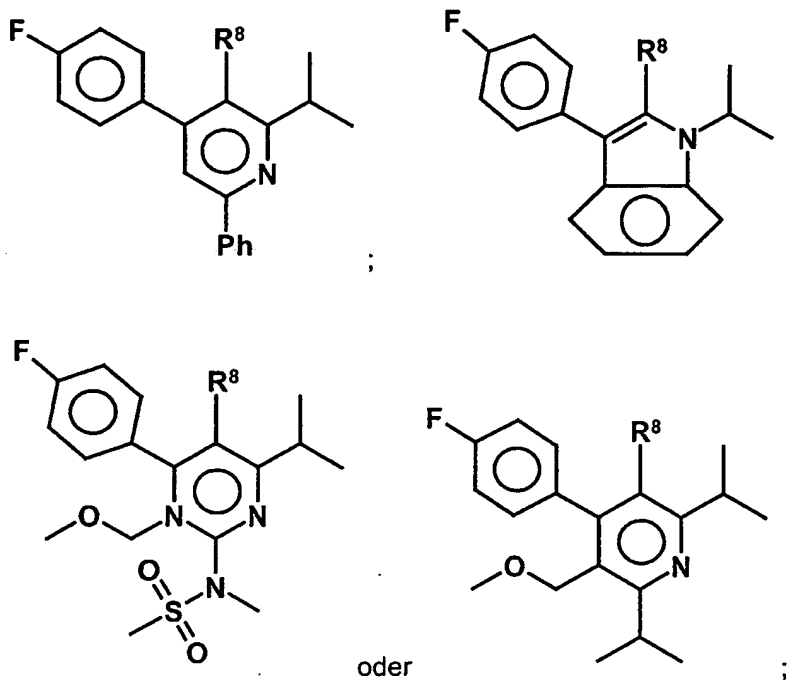


4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verbindung der Formel I durch einen der folgenden Verfahrensschritte und anschließend gegebenenfalls durch Öffnung des Lactonringes und gegebenenfalls durch Entfernung von Schutzgruppen in das Statin überführt wird:

a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (I)

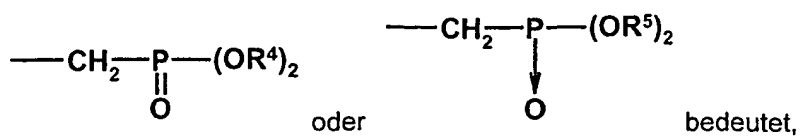


in der der Rest R eine CHO-Gruppe darstellt und der Rest S¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, mit einer Verbindung der Formel



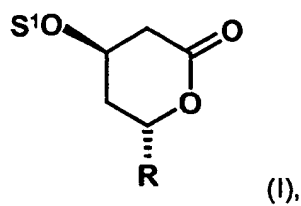
in der

R^8 $-\text{CH}=\text{P}(\text{R}^3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{P}^+(\text{R}^3)_3\text{M}^-$,



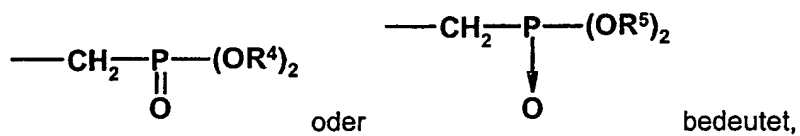
wobei R^3 , R^4 , R^5 und M wie in Anspruch 1 definiert sind,

b) Umsetzen einer Verbindung der Formel I

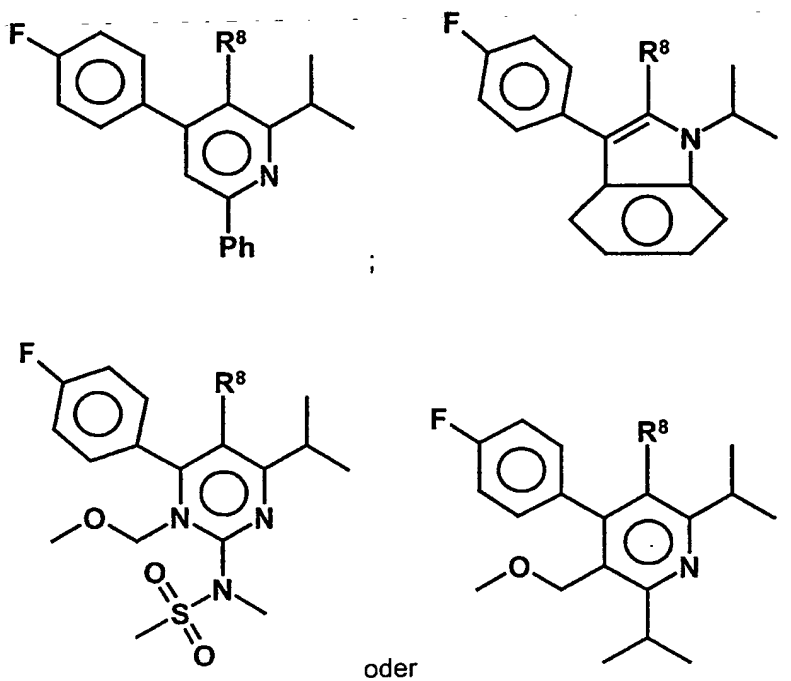


in der

der Rest R $-\text{CH}=\text{P}(\text{R}^3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{P}^+(\text{R}^3)_3\text{M}^-$,



mit einer Verbindung der Formel

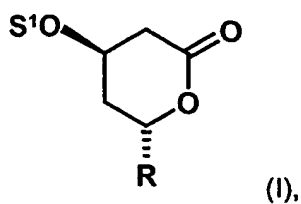


in der

R^8 $-\text{CHO}$ bedeutet,

wobei R^3 , R^4 , R^5 und M wie in Anspruch 1 definiert sind,

c) Umsetzen einer Verbindung der Formel I

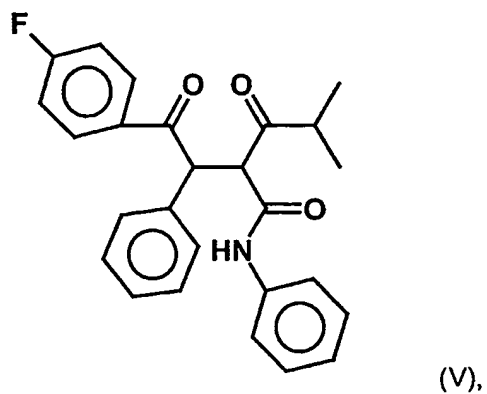


in der

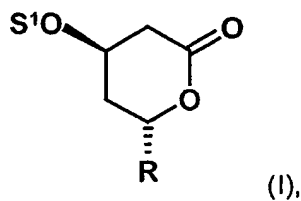
der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ ist,

Hydrierung der Verbindung der Formel I, in der der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ ist, zu einer Verbindung der Formel I, in der der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ist,

und Umsetzung der Verbindung der Formel I, in der der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ist, mit einer Verbindung der Formel V



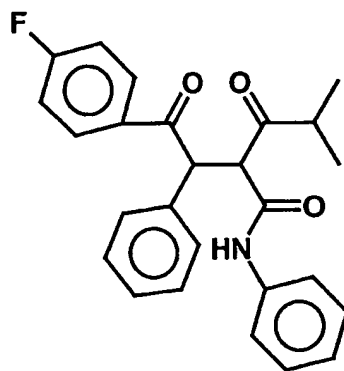
d) Hydrierung einer Verbindung der Formel I



in der

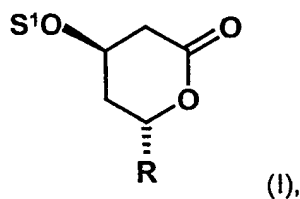
der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ ist, zu einer Verbindung der Formel I, in der der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ist,

und Umsetzung der Verbindung der Formel I, in der der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ist, mit einer Verbindung der Formel V



(V),

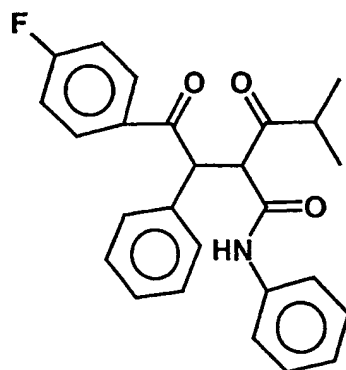
e) Umsetzen einer Verbindung der Formel (I)



(I),

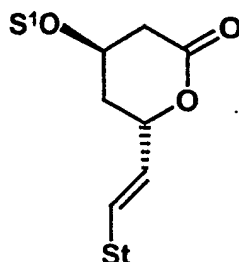
in der

der Rest R eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ist, mit einer Verbindung der Formel V

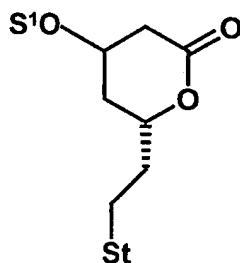


(V).

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



in der S¹ wie in Anspruch 1 definiert ist und St für den Rest des Statins steht, durch katalytische Hydrierung in eine Verbindung der Formel



überführt wird und gegebenenfalls die Schutzgruppe S¹ entfernt und gegebenenfalls der Lactonring geöffnet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Hydroxylschutzgruppe S¹ aus einer Trimethylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Trimethylsilylethyl-, tert.-Butyldimethylsilyl, tert.-Butylmethylsilyl-, Di-tert-butylmethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Triphenylsilyl-, Diphenylmethylsilyl-, Tris(trimethylsilyl)- und para-Tosylschutzgruppe ausgewählt ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Schutzgruppen S² und S³ verbrückt sind.
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Schutzgruppen S² und S³ gemeinsam eine Isopropylidenschutzgruppe darstellen.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 7, wobei der Rest R ein Rest CH_2R^2 und R^2 eine Abgangsgruppe darstellt, wobei die Abgangsgruppe ausgewählt ist aus einem Halogenatom, einem Rest $-\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $-\text{OSO}_2\text{-C}_5\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der Rest R^1 ein Wasserstoffatom, einen $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl-}$ oder $\text{C}_{4-10}\text{-Arylrest}$ bedeutet, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Heterocyclen, die 0 bis 10 Kohlenstoffatome und 1 bis 10 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoffatomen, aufweisen, und funktionellen Gruppen.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei

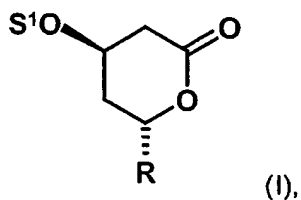
R^3 einen $\text{C}_5\text{- bis C}_{10}\text{-Arylrest}$, der gegebenenfalls mit ein oder zwei $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylresten}$ und/oder Halogenatomen substituiert ist, einen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$ oder einen $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkylrest}$ bedeutet,

R^4 einen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$ bedeutet,

R^5 einen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$ oder $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-Arylrest}$ bedeutet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das Statin Fluvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin, Glenvastatin oder Atorvastatin ist.

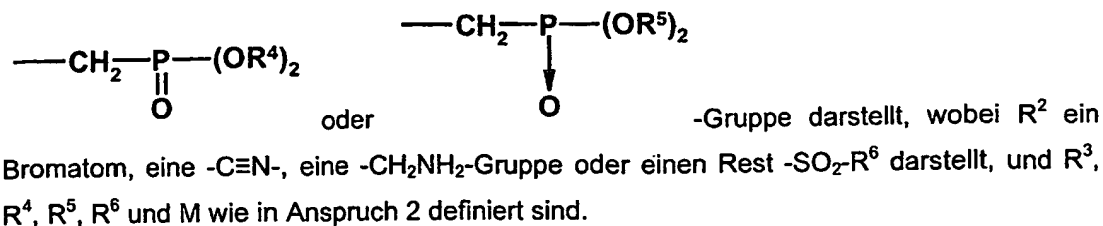
13. Verbindung der Formel I



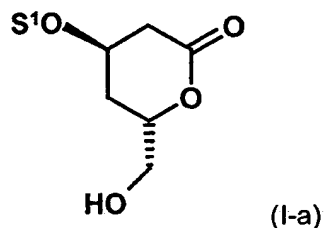
in der

S^1 und R wie in Anspruch 2 definiert sind, mit der Maßgabe, daß der Rest S^1 keine tert.-Butyldimethylsilylgruppe darstellt, wenn der Rest R eine CHO- , $\text{-CH}_2\text{-OTos-}$, $\text{-CH}_2\text{Cl-}$ oder eine $\text{-CH}_2\text{I-}$ Gruppe darstellt.

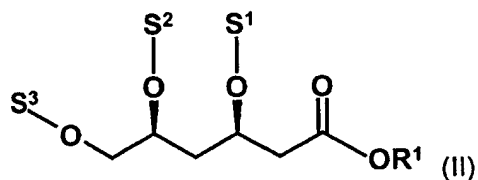
14. Verbindung nach Anspruch 13, in der der Rest S^1 eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe darstellt und der Rest R eine $-\text{CH}_2\text{R}^2$ -, $-\text{CH}=\text{P}(\text{R}^3)_3$ -, $-\text{CH}_2-\text{P}^+(\text{R}^3)_3\text{M}^-$,



15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I-a)



in der der Rest S^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II



in der

S^1 , S^2 , S^3 und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind, durch Lactonisierung in die Verbindung der Formel I-a überführt wird.